

# Brève histoire des maladies métaboliques héréditaires

## A brief history of inherited metabolic diseases

Jean-Marie Saudubray

Service de pédiatrie, génétique, maladies métaboliques, neurologie, hôpital Necker-Enfants malades, 75015 Paris, France

« C'est ce qu'on croit déjà connaître qui nous empêche souvent d'apprendre »  
Claude Bernard

### INTRODUCTION

Les maladies métaboliques héréditaires (MHM) occupent une place unique dans la médecine. Bien qu'« inventées » sous le nom *inborn errors of metabolism* depuis le début du siècle dernier grâce à l'intuition géniale d'Archibald Garrod, elles sont encore très mal connues voire ignorées de la plupart des médecins. Ceci tient à leur physiopathologie complexe, leurs méthodes diagnostiques pointues, leur très grand nombre (> 1800), leur rareté individuelle, et surtout leur extrême diversité clinique qui peut impliquer tous les organes, à tous les âges et dans tous les scénarios.

L'ouvrage de référence de ces affections *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (MBID) a été publié aux États-Unis d'Amérique (USA) par Stanbury et al. en 1960 puis régulièrement réédité. Dans la sixième édition de 1989 coordonnée par Charles Scriver, 374 affections sont listées et la définition des *inborn errors* est élargie aux cancers et aux troubles du développement liés aux anomalies chromosomiques. Douze ans plus tard en 2001, la huitième et dernière édition du « Scriver » s'intitule *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases* (MMBID), comporte quatre volumes, 255 chapitres, plus de 6300 pages et près de 600 auteurs [1]. Charles Scriver et ses coéditeurs considèrent dans la préface de cette huitième édition que ce manuel de référence des MHM est devenu un traité de médecine. Désormais, il sera mis à jour exclusivement en ligne et ne comportera plus d'édition imprimée. Les éditeurs effectuent un rapprochement historique fulgurant entre la médecine clinique de William Osler, référent fondateur de la médecine

clinique anglo-saxonne moderne (qui enseigne comment pratiquer la médecine à partir des données de l'examen clinique du malade), et la médecine plus conceptuelle d'Archibald Garrod (qui enseigne la réflexion sur les maladies et leurs mécanismes et met au centre l'individualité biologique).

Dès la cinquième édition du Stanbury (Fig. 1), les MHM ont été définies comme « causées par des mutations génétiques qui produisent des protéines anormales dont les activités fonctionnelles sont altérées ». Cette définition explique pourquoi les MHM sont différentes de toutes les autres spécialités médicales dont l'enseignement et la prise en charge s'organisent soit autour d'un organe (foie, cœur, cerveau, etc.), d'un système (circulatoire, endocrinien, immunitaire, etc.), de méthodes de traitement (chirurgie, transfusion, anesthésie/réanimation, oncologie, etc.), d'une tranche d'âge (néonatalogie, pédiatrie, médecine adulte, gériatrie, etc.) ou de sciences dites fondamentales (telles que anatomie, histologie, microbiologie, biochimie, génétique, etc.). L'histoire de la phénylcétonurie illustre à elle seule de très nombreux aspects des MHM, notamment de la prévention, du dépistage et du traitement diététique et fera donc l'objet dans cet article d'un paragraphe particulier par Jean-Pierre Farriaux.

### QU'EST CE QUE LE MÉTABOLISME ?

« La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre et indépendante »  
Claude Bernard, 1878–1879

Le métabolisme est l'ensemble des transformations moléculaires qui permettent les échanges continus et régulés entre le monde

### MOTS CLÉS

Erreurs innées du métabolisme  
Maladies héréditaires du métabolisme

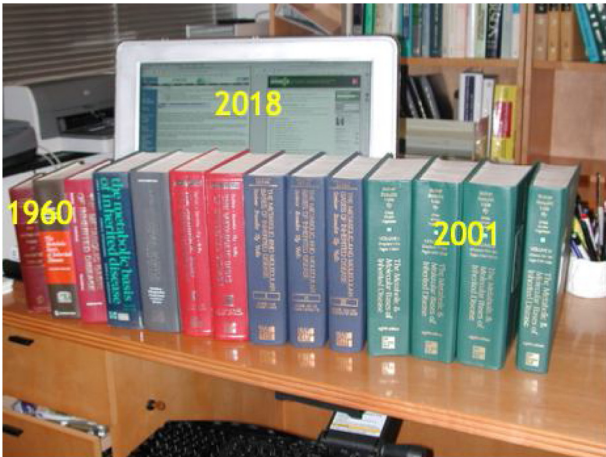
### KEYWORDS

*Inborn errors of metabolism*  
*Inborn metabolic diseases*  
*Inherited metabolic diseases*

Adresse e-mail :  
jmsaudubray@orange.fr

<https://doi.org/10.1016/j.perped.2024.01.002>

© 2024 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Pédiatrie (SFP).



**Figure 1.** Accroissement rapide des connaissances : les huit éditions du Stanbury puis du Scriver (source : North American Metabolic Academy [NAMA] Conference, courtoisie du Pr G. Vockley).

intérieur et extérieur, les organes et le cerveau, les cellules et les organelles intracellulaires.

Le métabolisme assure l'homéostasie du milieu intérieur au moyen de milliers de protéines (enzymatiques, transporteurs, récepteurs, de structure, etc.) qui forment un immense réseau biochimique connecté capable de fabriquer et recycler (anabolisme), détruire (catabolisme) et transporter en un temps très court des milliers de molécules, petites ou complexes, nommées métabolites. Ces métabolites peuvent agir comme des signaux, des éléments structuraux ou des fuels. Beaucoup de métabolites ont plus d'un rôle qui peut varier dans le temps et au cours du développement.

Dans son livre *L'ordre étrange des choses* paru en 2017, Antonio Damasio, professeur de neurosciences et neurophilosophe, chercheur à Los Angeles, sur l'origine de la conscience, de la genèse des émotions (« la série des changements qui se produisent dans le corps et le cerveau ») et des sentiments (« la perception de ces changements par le cerveau »), a souligné les liens profonds entre le métabolisme, les origines de la vie, l'émergence de l'esprit et la construction de la culture [2]. « Le vivant porte en lui une force irréprouvable, l'homéostasie qui œuvre à la continuation de la vie et en régule toutes les manifestations qu'elles soient biologiques, psychologiques et même sociales ». Le monde intérieur et le cerveau communiquent par des signaux chimiques : le métabolisme.

## NAISSANCE DU CONCEPT DES MHM ET ÉVOLUTION JUSQU'EN 2015

### Naissance du concept *Inborn errors of metabolism* d'Archibald Garrod, 1908

L'histoire des MHM commence au début du XX<sup>e</sup> siècle par les hypothèses prémonitoires d'Archibald Garrod sur l'alcaptonurie, maladie humaine connue de longue date associant une ochronose (pigmentation du tissu conjonctif), une ostéoarthrite et un noircissement des urines exposées à l'air. Garrod observe que les patients excrètent de grandes quantités

d'acide homogentisique. Il note que l'affection a une distribution familiale compatible avec une hérédité récessive. Garrod fait alors l'hypothèse que l'acide homogentisique est un intermédiaire normal du métabolisme de la tyrosine, intermédiaire qui s'accumule par défaut de son oxydation. Cette hypothèse sera démontrée près d'un demi-siècle plus tard. Dans la même ligne de pensée, Garrod fait aussi l'hypothèse que le défaut de production de pigment dans l'albinisme oculocutané, l'excrétion permanente de fructose dans la fructosurie essentielle (trait biochimique sans symptôme clinique) et l'élimination exagérée de cystine dans la cystinurie (asymptomatique ou responsable de calculs urinaires) sont la conséquence de blocs sur des voies métaboliques normales. Il suggère ainsi la nature dynamique du métabolisme qui transforme étape par étape des métabolites normaux dans des chaînes métaboliques normales modifiées selon une hérédité mendélienne. Ces révélations prémonitoires groupées sous le titre *Inborn Errors of Metabolism* (Fig. 2) sont présentées au Royal College of Physicians à Londres dans le cadre des prestigieuses Croonian Lectures. Elles suscitent des réactions diverses, plutôt indifférentes chez les médecins praticiens qui ne s'intéressent guère à ces raretés. Pourtant ces conférences sont toujours considérées plus de 100 ans plus tard comme des repères majeurs dans l'histoire de la biochimie, de la génétique et de la médecine. Non seulement les quatre affections modèles étudiées par Garrod ont été complètement élucidées sur le plan enzymatique et moléculaire avec la description de nombreux variants, mais des centaines de nouvelles MHM répondant à ce modèle ont été reconnues et ce nombre est en constante augmentation.

### Développement, extension du concept et conséquences pratiques médicales

Dans les années 1950, la description par Beadle et Tatum, puis Ephrussi, du concept un gène/une enzyme puis un cistron (unité fonctionnelle d'ADN)/un polypeptide vient pleinement confirmer toutes les anticipations de Garrod et sont résumées ci-dessous :

- tous les processus biochimiques de tous les organismes sont sous contrôle génétique ;
- ces processus sont composés d'une série d'étapes individuelles formant des chaînes (voies métaboliques) ;
- chaque étape biochimique est effectuée par une protéine sous le contrôle ultime d'un seul gène particulier à cette étape ;
- la mutation de ce gène entraîne une altération de la protéine enzymatique qui résulte en un bloc partiel ou complet de l'étape concernée. Ce bloc entraîne l'accumulation du métabolite d'amont (comme celle de l'acide homogentisique dans l'alcaptonurie) et/ou le déficit d'aval du produit de cette étape (comme celui du déficit en mélatonine dans l'albinisme oculocutané). Les trois premières maladies métaboliques dans lesquelles est prouvé le déficit enzymatique sont la méthémoglobinémie congénitale en 1948 (déficit en méthémoglobine réductase), la glycogénose de type I en 1952 (déficit en glucose-6-phosphatase) et la phénylcétonurie en 1953 (déficit en phénylalanine hydroxylase) ;
- par la suite, le concept a été étendu aux protéines non enzymatiques (protéines de structure ou circulantes comme par exemple l'hémoglobine anormale de la drépanocytose). C'est alors que les MHM ont été définies comme « causées

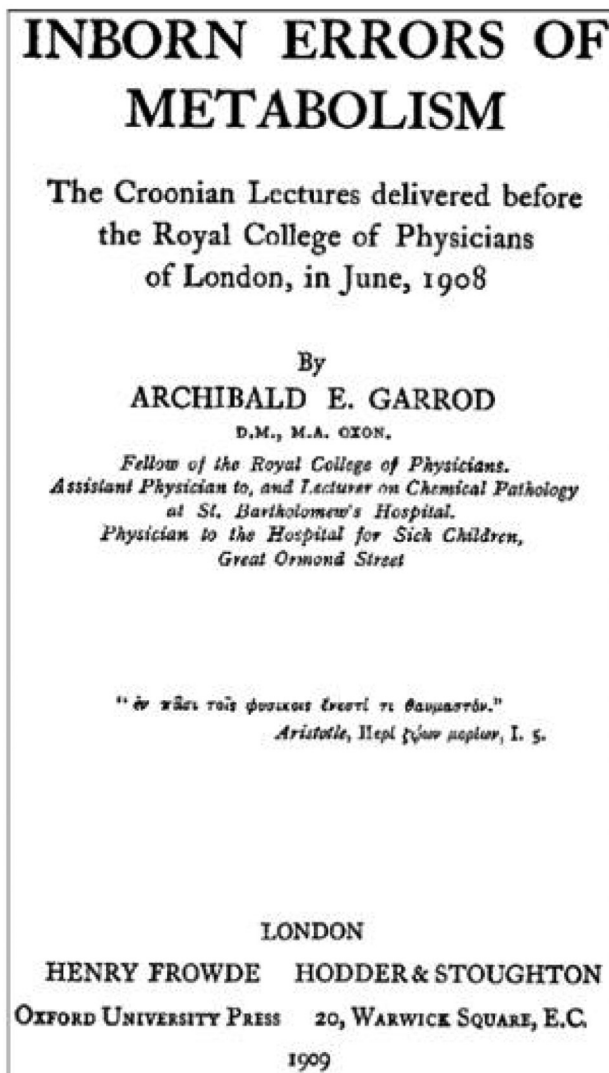


Figure 2. Publication historique des *Inborn errors of metabolism* par Archibald Garrod.

par des mutations génétiques qui produisent des protéines anormales dont les activités fonctionnelles sont altérées ». Toutefois, cette vision génétique illuminante ne sera vérifiée sur le plan moléculaire que près de 30 ans plus tard quand la structure de l'ADN sera connue et que les techniques d'étude des mutations deviendront aisément disponibles. Le premier gène humain cloné et séquencé responsable d'une maladie est celui de la phénylalanine hydroxylase dont le déficit est responsable de la phénylcétonurie [3].

L'histoire clinique pratique des MHM se déroule ainsi schématiquement en deux périodes.

### Avant l'utilisation extensive de la biologie moléculaire à des fins diagnostiques (2015)

Les années 1950 à 1980 sont marquées par l'énorme impact des avancées technologiques en biologie cellulaire, en biochimie (Fig. 3) (voir section 5) et en physiologie qui vont

permettre en particulier l'étude approfondie du métabolisme du glucose et des acides aminés, et la compréhension des relations hormones/substrats. Cette période est l'âge d'or de la description des MHM affectant le métabolisme intermédiaire (qui concerne principalement le glucose, le métabolisme protéique, et le métabolisme énergétique mitochondrial) sur la base de leur compréhension physiopathologique. C'est en effet pendant cette période que sont décrites les MHM affectant les grandes voies métaboliques telles que celles de la glycolyse, l'oxydation aérobie du glucose, le métabolisme du glycogène, la néoglucogenèse, l'oxydation des acides gras, le catabolisme des acides aminés (aminoacidopathies, aciduries organiques) ou les déficits du cycle de l'urée.

De façon remarquable, toutes ces voies métaboliques sont coordonnées et finalement toutes régulées par la sécrétion de l'insuline qui agit aux étapes-clés régulatrices de ces voies. La régulation à court terme de ces chaînes s'effectue par des boucles de rétrocontrôle. Par exemple c'est la concentration sanguine du glucose qui déclenche ou qui stoppe la sécrétion de l'insuline, laquelle rétroagit en corrigeant la concentration du glucose.

À cette même période, le développement des techniques d'ultracentrifugation différentielle des cellules mais surtout leur utilisation en biochimie pour la localisation intracellulaire des enzymes va permettre à Christian de Duve (prix Nobel de physiologie et médecine 1974) de découvrir dès 1955 l'existence des lysosomes puis des peroxysomes et l'importance des compartiments cellulaires.

« J'ai découvert quelque chose qui existait. Il suffisait d'avoir la bonne technique. Si ce n'était moi, quelqu'un d'autre l'aurait trouvé. Cela peut se comparer à une chasse au trésor »  
Christian de Duve, 2005 [4].

Les spécialistes se rallient rapidement à la théorie lysosomiale. Gery Hers décrit en 1963 le déficit en maltase acide responsable de la glycogénose généralisée ou maladie de Pompe qui inaugure le concept et la série des maladies de surcharge lysosomiales, rassemblée et publiée dès 1971 sous la direction de Géry Hers et François Van Hoof [5].

Les maladies de la chaîne respiratoire mitochondriale sont à cette époque désignées sous le nom restrictif de myopathies puis encéphalomyopathies mitochondriales. La découverte de l'ADN mitochondrial, l'hérédité maternelle et la description des premières délétions datent des années 1978 à 1985 et ont conduit à l'individualisation de centres dédiés au métabolisme mitochondrial.

Le diagnostic des MHM repose exclusivement pendant cette longue période sur le phénotype clinique, l'exploration fonctionnelle, les marqueurs métaboliques biochimiques et l'étude enzymatique. Horst Bickel montre en 1951 à Birmingham l'efficacité du traitement diététique dans la phénylcétonurie (qu'avait prévu Penrose dès 1937) et Robert Guthrie ouvre la voie au traitement préventif de cette affection en proposant en 1961 un test de dépistage à la naissance. Ces avancées vont révolutionner la prise en charge des MHM (voir section 6). On parle alors d'arriérations mentales évitables [6]. La miniaturisation des techniques et leur application au liquide amniotique et aux villosités choriales permettent le diagnostic biochimique anténatal de bon nombre de MHM dès la fin des années 1970.



L'examen clinique objectif



L'auscultation thoracique  
par Laennec en 1819  
Tableau par RA Thom's en 1954

L'examen métabolique



La technique du tandem MS/MS  
Mayo's clinical genetic laboratory  
Courtoisie du Pr P Rinaldo

**Figure 3.** De l'examen clinique enseigné par Laennec à l'examen métabolique et moléculaire en spectrométrie de masse par la technique du tandem MS/MS.

Les avancées thérapeutiques pendant cette période sont marquées par le développement des traitements diététiques (régimes hypoprotidiques) sur la base des principes élaborés par Bickel pour la PCU. En collaboration avec les centres métaboliques spécialisés et sous la pression des associations de parents, plusieurs firmes pionnières développent à la suite des premières tentatives de Bickel des mélanges d'acides aminés adaptés et des aliments hypoprotidiques, notamment les sociétés Mead Johnson aux USA, Scientific Hospital Supply (SHS) en Angleterre, Milupa en Allemagne et Nutricia en Hollande. La thérapie enzymatique substitutive est inaugurée en 1985 dans la maladie de Gaucher par Roscoe O Brady, puis est rapidement étendue à d'autres maladies de surcharge lysosomale. En France est créé le Comité d'étude et du traitement des maladies lysosomales (CETL) (section 7). Par ailleurs, les progrès en réanimation, en immunologie et en chirurgie vont ouvrir la voie à l'application aux MHM des greffes de moelle osseuse et transplantations d'organes comme remplacement enzymatique.

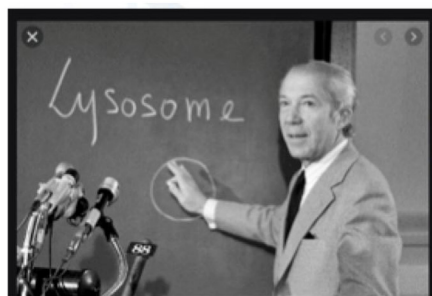
De nombreux articles et ouvrages de l'époque illustrent bien les concepts nutritionnels et physiopathologiques qui guident les préoccupations thérapeutiques. L'immense majorité des médecins impliqués sont des pédiatres qui s'associent à des biologistes, biochimistes et nutritionnistes (Fig. 4). Il est significatif que deux des toutes premières monographies de la série Major Problems in Clinical Pediatrics, créée au début des années 1970 aux USA (Saunders Company), aient été consacrées aux MHM : *Amino acid metabolism and its disorders* par Charles Scriver et Lee Rosenberg en 1973 [7], puis *Disorders of carbohydrate metabolism in infancy* par Marvin Cornblath et Robert Schwartz en 1976 [8]. De son côté, William Nyhan publie en 1974 avec Larry Sweetman un traité clinique de près de 800 pages sur les MHM dans lequel il intègre tous les aspects cliniques et biochimiques de ces maladies et propose une méthode d'approche diagnostique par un ensemble de techniques chromatographiques [9]. En France, Maurice Lamy publie dès 1959 avec Pierre Royer et Jean Frézal les *Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant* [10]. John Fernandes avec nous-même et Keija Tada publions en 1990 la première édition de *Inborn metabolic diseases*. Ce livre à visée

didactique présente l'approche des MHM à partir des symptômes, propose une classification physiopathologique des maladies en intoxication et déficit énergétique, et souligne l'importance du diagnostic des maladies traitables. Enfin, Johannes Zschocke et Georg Hoffmann, par ailleurs auteurs d'un autre traité détaillé, publient en 1999 la première édition du *Vademecum Metabolicum*, livre de format de poche à l'usage des étudiants et internes résumant les informations sous forme télégraphique [11].

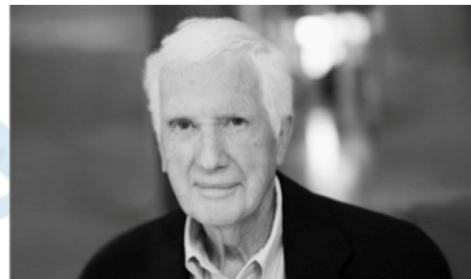
### Le tournant : extension des nouvelles techniques d'étude de l'ADN et redéfinition des MHM en 2015

Dès le début des années 2010, l'automatisation et la « démocratisation » des techniques du séquençage de l'ADN vont révolutionner l'histoire des MHM. Certains centres (poussés notamment par la recherche de la diminution des coûts) vont commencer à utiliser ces techniques en première ligne du diagnostic biochimique dès lors qu'une maladie génétique est suspectée. C'est ainsi qu'on découvre l'importance clinique des molécules complexes, la machinerie mitochondriale, le métabolisme des acides nucléiques, les ARN de transfert, la biogenèse des ribosomes, et le trafic intracellulaire (dont l'autophagie) ... mais aussi de nombreux phénotypes inattendus pour des MHM déjà connues. Ceci va ramener aux sources de la définition des MHM de la cinquième édition du Stanbury et à leur redéfinition : « Les maladies métaboliques héréditaires englobent toute condition dans laquelle l'altération d'une voie biochimique est responsable de la physiopathologie de la maladie qu'il y ait ou non des perturbations des tests biochimiques présentement disponibles (marqueurs métaboliques) » [12]. Une telle définition inclut la quasi-totalité des maladies génétiques listées dans le catalogue OMIM Mac Kusick !

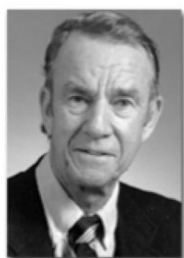
Parmi celles-ci, les maladies de la synthèse et du remodelage des lipides membranaires (tels que phospholipides, sphingolipides, etc.) ne sont formellement individualisées que vers 2015. Le nombre de ces déficits dépasse 150 dès 2020. La plupart n'ont pas de marqueurs biochimiques aisément accessibles.



Christian de Duve



Charles Scriver



William Nyhan



John Fernandes



Horst Bickel



Robert Guthrie



Roscoe O Brady

Figure 4. Quelques pionniers concepteurs et thérapeutes des maladies métaboliques héréditaires.

Enfin, la description par Jaak Jaeken en 1980 des déficits congénitaux de la glycosylation ouvre la voie au concept des anomalies du trafic intracellulaire (CDG dont le nombre va dépasser 200 déficits en 2020). Le groupe des déficits génétiques du trafic membranaire par l'intermédiaire de vésicules de transport est formalisé en 2010 puis très récemment étendu à tous les types de transport et d'échanges non vésiculaires entre les structures intracellulaires. La récente revue individualisant cette nouvelle catégorie de MHM fait état d'au moins 356 déficits connus en 2022 [13]. La quasi-totalité de ces MHM n'ont pas de marqueurs biochimiques et sont diagnostiquées par les techniques de séquençage de nouvelle génération. Presque toutes ces nouvelles affections affectent le système nerveux et élucident un nombre croissant de maladies neuro-dégénératives jusque-là inexpliquées (telles les paraplégies spastiques, les ataxies héréditaires, les neuropathies progressives, les dystonies et autres anomalies du mouvement), mais aussi les épilepsies, les déficits intellectuels, et les troubles du comportement, isolés ou associés en syndromes plus ou moins complexes. Il apparaît que la quasi-totalité des MHM affectant le système nerveux entraîne un trouble du neurodéveloppement [14]. Le concept de maladies de la neurotransmission impliquant notamment les vésicules synaptiques est élaboré en 2018 [15]. La neurologie devient la spécialité médicale la plus impactée par les MHM non seulement en pédiatrie mais aussi en médecine adulte. Une section adulte de la SSIEM est créée en 2010 par Frédéric Sedel neurologue adulte, à l'initiative de Jean-Marie Saudubray et Cornelis Jakob alors Président de la SSIEM et le premier traité de MHM entièrement dédié à la médecine adulte est publié en 2016 par Carla Hollack et Robin Lachmann [16].

Au plan thérapeutique, le devenir à long terme des malades traités commence à être connu. Les résultats, bien que très positifs, sont souvent partiels. Des complications inattendues

impactant surtout le système nerveux apparaissent parfois à l'âge adulte notamment après l'arrêt du régime dans la phénylcétonurie. Par ailleurs, la plupart des maladies, notamment des molécules complexes et du trafic, demeurent intraitables bien que des essais cliniques soient en cours. Ceci explique les nombreuses tentatives de thérapies alternatives à visée moléculaire (thérapies géniques) développées depuis 10 ans et dont certaines commencent à aboutir.

### Nouvelle classification internationale des MHM

Cette révolution Copernicienne de la compréhension des MHM va nécessiter la création d'une nouvelle classification internationale commune. Cette classification, élaborée par de nombreux spécialistes métaboliciens sous la direction de Carlos Ferreira, Shamima Rahman et Johannes Szchocke, est publiée en 2021 et disponible en ligne ([www.icimd.org](http://www.icimd.org)). Elle est connectée aux principales bases de données en ligne dont les bases Orphanet et OMIM (catalogue des gènes humains et des maladies génétiques).

Toutefois, cette classification exhaustive qui comporte plus de 1800 entrées est inutilisable en pratique pour le médecin au lit du malade. C'est pourquoi nous recommandons aux non-spécialistes la classification simplifiée en trois groupes [17], qui est à la base de la septième édition de notre livre *Inborn metabolic disease* [18].

### L'ORGANISATION INTERNATIONALE DE LA SPÉCIALITÉ MHM

La Society for Study of Inborn errors of Metabolism (SSIEM) est créée en Angleterre à Sheffield en octobre 1963 par un petit groupe de pédiatres et biochimistes passionnés à la suite

d'un premier symposium intitulé *Neurometabolic disorders in childhood*. En 2022, la SSIEM présidée par Manuel Schiff compte plus de 1500 membres de 78 pays de tous les continents réunissant des spécialistes de nombreux horizons majoritairement biochimistes, pédiatres, diététiciens, généticiens et neurologues. Tous les actes des symposiums annuels sont publiés à partir de 1978 dans le Journal of Inherited Metabolic Disease (JIMD), organe officiel de la SSIEM. La quasi-totalité des pays européens vont eux-mêmes constituer leur propre société nationale affiliée à la SSIEM. Parmi celles-ci la Société néerlandaise est particulièrement représentée avec plus de 150 membres, ce qui reflète la contribution internationale exceptionnelle de ce pays à l'organisation du diagnostic biochimique dans des centres spécialisés en MHM d'abord à Utrecht sous l'impulsion du Pr Sib Wadman avec Marinus Duran puis à Amsterdam (Pr C Jakobs, Président de la SSIEM, et Pr R Wanders) et à Nijmegen (Pr Wevers). Les autres continents vont rapidement développer aussi leurs propres sociétés et leur propre journal : États-Unis et Canada (SIMD et Garrod association) qui créent le journal Molecular Genetics and Metabolism (MGM), Japon (JIMD), Australie (AIMD), Amérique latine (SLEIMPN qui englobe la société de dépistage), et Moyen Orient, toutes sociétés qui se réunissent avec la SSIEM en congrès mondial tous les 3 ans.

En Europe (où la médecine métabolique a été officiellement reconnue dans les années 1980 par le Board européen de pédiatrie), les MHM sont incluses dans un système médical majoritairement pédiatrique et sont le plus souvent accueillies dans des centres de référence et de compétence (pour la France en particulier, voir section 7), mais des centres dédiés à l'adulte commencent à apparaître : par exemple, après Londres (Clinique Charles Dent, 1<sup>er</sup> service historique dédié aux adultes), Amsterdam, Paris, Tours, Vancouver ou Sidney... Aux États-Unis et au Canada, les MHM sont incluses dans les programmes de génétique section Biochemical genetics autour du dépistage néonatal placé sous l'égide de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). En Amérique latine, les MHM sont réparties en pédiatrie plutôt autour de la nutrition et de la neurologie comme au Chili et en Argentine, ou de la génétique comme au Brésil. Toutes les sociétés ont développé à l'échelon national et international des programmes d'éducation diagnostique et thérapeutique dont ceux de la North American Metabolic Academy (NAMA) de la SIMD en Amérique de Nord et celui de l'Educational Training Advisory Committee (ETAC) de la SSIEM en Europe. Des cycles de séminaires didactiques annuels sont organisés par la Sté Milupa (European Metabolic Group), Orphan Europe Academy puis Recordati Rare Diseases Foundation. Un Master international de neurométabolisme en ligne vient de débiter en 2023 à l'université de Barcelone (hôpital San Juan de Deus).

## ÉVOLUTION DES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC

### L'histoire des MHM est étroitement liée à celle des techniques biochimiques

L'automatisation des méthodes et la miniaturisation des prélèvements vont permettre le transfert de ces techniques sophistiquées à des laboratoires de biologie clinique proches des malades. Aux techniques de chromatographie sur couche mince des années 1960 à 1970 vont rapidement succéder des

méthodes quantitatives de plus en plus sensibles qui vont s'étendre à de très nombreuses molécules organiques. La « démocratisation » progressive de la chromatographie par échange d'ions des acides aminés plasmatiques (années 1970), la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GCMS) des acides organiques urinaires (années 1980), puis la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) des acylcarnitines (années 1990), à partir de quelques microlitres de sang ou d'urines est à la base de la description de plusieurs centaines de MHM telles que les aminoacidopathies, aciduries organiques, hyperammoniémies héréditaires, ou acidoses lactiques congénitales... Le regroupement de ces techniques dans des laboratoires hospitaliers spécialisés, eux-mêmes intégrés dans des centres dédiés aux MHM au sein d'hôpitaux pédiatriques puis adultes, a ouvert la voie à la prise en charge des malades en urgence notamment des nouveau-nés [19]. Après les ouvrages principes de Scriver et Rosenberg en 1973, et de Nyhan en 1974, sur les aminoacidopathies déjà cités, Steve Goodman aux USA en 1981, Ronald Chalmers en Angleterre en 1982, puis N Blau avec M Duran et ME Blaskowics en 1996 [20] publient leurs traités de référence sur les aciduries organiques. C'est seulement dans la décennie 2010 qu'apparaît le concept de métabolomique englobant l'étude des petites molécules, des lipides (lipidomique) et des hydrates de carbone (glycomique) par des méthodes analytiques complexes basées sur la spectroscopie RMN et la spectrométrie de masse couplées à des techniques de séparations chromatographiques. Ces méthodes toujours en développement et non encore accessibles en routine en dehors de quelques centres hautement spécialisés peuvent potentiellement identifier près de 10 000 profils métaboliques. Certains de ces profils seront classés comme « résultats de signification incertaine » (*features of uncertain significance* [FUS]) par analogie aux « variants de signification incertaine » (*variants of uncertain significance* [VUS]) générés par le séquençage de l'ADN de nouvelle génération. Des comparaisons interlaboratoires, contrôles de qualité et recommandations de bonne pratique ont été mises en place dès les années 1980, notamment avec la généralisation du dépistage de la phénylcétonurie (section 6), à l'échelon national (comme aux USA sous l'égide de l'ACMG) et international telle que l'ERNDIM (European Research Network for the Evaluation and Improvement of Screening, Diagnosis and Treatment of Inherited Disorders of Metabolism).

L'autre « révolution » fut le développement des techniques de biologie moléculaire. Jusqu'au début des années 2000, la seule méthode disponible était celle dite de Sanger qui permettait l'analyse des gènes un par un. L'année 2005 a vu le développement des techniques dites de séquençage haut-débit (*next generation sequencing* [NGS]) puis, dès 2010, celles de très haut débit, moins chères que la technique de Sanger et surtout permettant d'analyser plusieurs gènes en même temps (panels de gènes), voire même l'exome ou le génome, poussant parfois certains cliniciens à « by-passer » l'étude biochimique.

### Situation en France

En France, il existe une situation particulière liée au fait que beaucoup de laboratoires de biologie hospitalière sont dirigés par des pharmaciens biologistes. Ceci explique que plusieurs laboratoires et services hospitaliers centraux aient été pionniers dans les techniques diagnostiques des MHM comme



à l'hôpital Debrousse à Lyon (Pr Cotte avec M Matthieu, P Divry et I Maire puis C Vianey Saban), au Kremlin-Bicêtre (Pr Lemonnier avec C Charpentier puis M Brivet), à Necker-Enfants malades (Pr P Kamoun avec D Rabier, C Charpentier, A Vassault), à Robert-Debré à Paris (O Rigal et JF Benoît avec H Ogier et G Touati), à Lille (JL Dhondt et B Cartigny avec Pr JP Farriaux), à Nancy (E Lefèvre avec Pr M Vidailhet et F Feillet), à Bordeaux (F Roulleau), à Montpellier (Helene Bellet), à Toulouse (Pr T Levade). Dès le début des années 1980, ce petit groupe de pédiatres et biologistes se réunit régulièrement à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris autour de JM Saudubray avec les nombreux visiteurs et *fellows* étrangers qui viennent se former ou collaborer et dont la plupart vont créer ou diriger déjà un centre de MHM dans leur propre pays. Ce petit groupe de passionnés se réunit en outre deux fois par an en France ou en Hollande en séminaires informels de discussions de cas cliniques avec le Pr Wadman, M Duran et Hans de Klerck d'Utrecht et le laboratoire de C Jakobs à Amsterdam. Ce groupe autodésigné « SOS Metabolism » s'avère très attractif et constituera le noyau de la Société française pour l'étude des MHM (SFEIM).

## LE TEST DE GUTHRIE : LE PROGRAMME NATIONAL DE DÉPISTAGE DE LA PHÉNYLCÉTONURIE

Le « coup d'envoi » des programmes de dépistage néonatal systématique a été donné par la publication de Robert Guthrie en 1961 d'un test microbiologique de dépistage. La méthode consiste en un dosage de la phénylalanine dans une goutte de sang séché prélevée au talon des nouveau-nés (N-nés) sur un papier buvard expédiable par la poste au laboratoire de dépistage. Ceci a permis le repérage précoce à grande échelle de la phénylcétonurie (PCU) en vue de la mise en place d'un traitement diététique préventif. Ce dépistage s'est étendu rapidement à l'ensemble du monde industrialisé. En France, après un protocole expérimental de faisabilité et d'efficacité réalisé dans quelques maternités « pilotes » à Paris, Lille et Lyon dès la fin de 1963–1964, l'extension systématique à tous les N-nés du test de Guthrie a été proposée dès 1970.

En 1972, plus de 80 % des N-nés avaient leur test de Guthrie et le taux de couverture a rapidement et de façon stable atteint les 99 %. Ceci a été grandement facilité au départ par l'engagement de la société des eaux minérales Evian dans un partenariat original public-privé passé entre son Président Mr Frachon et le Pr Mozziconacci. Evian, sous la responsabilité du Pr Mozziconacci, distribuait le matériel dûment contrôlé nécessaire à la réalisation du test de Guthrie dans les maternités prospectées par ses commerciaux. Les maternités partenaires expédiaient les buvards deux fois par semaine dans des enveloppes affranchies et préremplies au laboratoire de contrôle de qualité des eaux d'Evian (Dr Barbesier) à Evian où était réalisé le test microbiologique. Les tests douteux étaient refaits et les tests positifs étaient tous contrôlés par méthode fluorimétrique par C Charpentier dans le laboratoire de biochimie du Pr Lemonnier à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre. Les parents des cas suspects étaient dès lors contactés par le service du Pr Mozziconacci à l'hôpital des Enfants malades à Paris pour confirmation du diagnostic et mise en route éventuelle d'un régime pauvre en

phénylalanine et son suivi [21]. Au fur et à mesure de la création de centres de dépistage régionaux mise en place dès 1970 sous l'égide de l'Association française AFDPHE (voir plus loin), la société Evian s'est progressivement retirée de ce programme de santé publique qui n'était plus son rôle. Ainsi, entre 1972 et 2021, plus de 36 millions de N-nés ont eu un test de Guthrie et quelques 2200 malades repérés et soignés dans la première semaine de vie sont devenus des adolescents-adultes sains. Les raisons de ce succès sont multiples mais les difficultés à résoudre ont aussi été nombreuses. Trois de celles-ci sont évoquées ci-dessous.

### À propos des résultats du test de Guthrie

Le rendu du résultat pour les parents est capital et il faut rappeler qu'un test « suspect » (ou anormal) n'est pas encore un diagnostic de PCU. L'annonce du résultat s'est avérée délicate et traumatisante tant qu'elle n'a pas été soigneusement pensée et organisée. On a convenu et expliqué aux parents qui acceptaient le test que l'absence d'un résultat dans les 15 jours, signifié par la maternité, leur permettait de considérer que leur bébé sain n'avait pas de PCU. Par contre, en cas de résultat « suspect », un contact était diligenté par le médecin référent pour leur transmettre le résultat et leur préciser la conduite à tenir proposée. Cette démarche a nécessité une éducation des personnels impliqués tant sur le plan administratif que sur le plan médical pour que le dépistage puisse être rapide tout en étant le moins stressant possible pour les parents. Il a fallu aussi adapter les explications en fonction des nouvelles connaissances et notamment de la découverte de l'embryo-fœtopathie phénylcétonurique (obligeant à reprendre le régime pauvre en phénylalanine en pré-conceptionnel) et les « hyperphénylalaninémies malignes » liées à des anomalies des cofacteurs ne répondant pas au régime.

Il fallait par ailleurs définir le sort des taches de sang résiduelles qui ne pouvaient de toute façon pas faire l'objet d'un dépôt dans une « banque » spécifique dédiée et ne pouvaient être utilisées pour des recherches autres que celle autorisée, ou exigeaient une autorisation spécifique pour telle ou telle étude définie et validée par un Comité d'éthique local.

### À propos du régime pauvre en phénylalanine

La confection d'un régime « pauvre en phénylalanine » a été difficile à mettre en place. Les aliments de régime indispensables n'étaient ni fabriqués, ni commercialisés en France et n'avaient pas non plus une possibilité de prise en charge financière par la Sécurité sociale.

Il a fallu plusieurs années pour obtenir un agrément des tutelles (ministères de l'Agriculture, des Finances et de la Santé) pour avoir la création d'un classement des produits diététiques en « aliments-médicaments » dans le cadre de la 17<sup>e</sup> maladie (voir section 7) exigeant une prescription par un médecin spécialiste désigné. Initialement présentée aux tutelles comme un régime prescrit pour une durée limitée, cette notion de durée a été remise en question devant la constatation de troubles caractériels et de maladies neurodégénératives chez bon nombre de patients PCU dont le régime avait été libéré.

## À propos de l'organigramme du programme de dépistage

Le dépistage avait pour finalité la couverture exhaustive de tous les N-nés français et la mise à disposition des parents d'une prise en charge précoce par un spécialiste proche de leur domicile et assurant avec eux la conduite du traitement pendant plusieurs années. Ceci a conduit à un déploiement sectoriel progressif avec l'implication dans chaque région administrative d'un centre régional limitant son action exclusivement aux maternités de son territoire. Dans chacune des régions ainsi individualisées, un centre spécifique (habituellement installé dans un centre hospitalier et cooptant une équipe de spécialistes) assurait toutes les responsabilités de la gestion et de la réalisation du test de Guthrie. Ces centres étaient le plus souvent formulés dans le cadre d'une association (loi 1901) et fédérés dans une Association nationale également de type loi 1901 (Association française pour le dépistage de la PCU : AFDPHE). Celle-ci définissait l'organigramme du programme de dépistage (méthodologie de biologie, valeurs-seuils, contrôle de qualité, etc., dispatching des résultats nominatifs aux maternités, voire aux parents, la tenue administrative du registre des tests réalisés et de leurs résultats définitifs : normal, suspect ou malade). L'AFDPHE était l'interlocuteur unique de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAMTS). Cet organigramme appliqué de 1972 à 2020 a été confié ensuite aux agences régionales de santé (ARS). Cette formidable coopération entre le corps médical et la population des jeunes parents très vite regroupés dans une association très active (association des parents d'enfants phénylcétonuriques) a permis de mettre en place un bel outil de prévention. Ce résultat a servi de base pour l'organisation de la prise en charge et du traitement de l'ensemble des MHM à l'échelon national dans des centres spécialisés experts (voir ci-dessous section 7). Il a aussi pu être copié par la suite pour d'autres maladies avec le même succès (hypothyroïdie, hyperplasie des surrénales, drépanocytose, mucoviscidose, etc., et plus récemment à quelques autres MHM dont le déficit en *medium chain acyl CoA* deshydrogénase [MCAD]) [22].

## DE LA PCU À LA PRISE EN CHARGE DES MHM EN FRANCE

### La 17<sup>e</sup> maladie et les centres experts

Les avancées obtenues par l'AFDPHE pour le traitement de la PCU ont été rapidement étendues dès la fin des années 1980 à l'ensemble des MHM nécessitant un traitement prolongé spécialisé. En 2002, dans le cadre de la PCU, onze affections de longue durée (ALD) les plus susceptibles d'inclure des maladies rares sont créées, dont l'ALD 17 pour les MHM. Depuis cette époque, les MHM sont prises en charge par la Sécurité sociale dans le cadre des maladies de longue durée (ALD 17<sup>e</sup> maladie). La liste et les critères médicaux utilisés pour l'admission et le renouvellement de ces ALD ont été actualisés par le décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 (Journal officiel du 21 janvier 2011).

En 1991, à l'initiative du Professeur JM Saudubray et du Ministère de la santé, est créé le Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher (CETG) afin d'encadrer au mieux la première enzymothérapie substitutive de la maladie de Gaucher à la suite du premier cas traité à Bordeaux.

Puis, la perspective de nouvelles thérapeutiques dans les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) va conduire à la création de la commission nationale d'experts à travers un secrétariat national dédié : le SNMHM (Secrétariat national des maladies héréditaires du métabolisme) dépendant de la CNAM.

L'acceptation du remboursement des traitements des MHM va être obtenue sous la double réserve que le diagnostic ait été validé et que les « aliments médicaments » et les médicaments sans AMM utilisés aient reçu l'agrément de cette commission. Celle-ci est composée de médecins hospitaliers experts spécialistes en MHM, d'une diététicienne, de pharmaciens (dont un représentant de la pharmacie centrale de l'APHP), et d'administratifs (représentant la CNAM et les ministères de tutelle). Cette commission a un double rôle :

- assister les médecins conseils des caisses régionales en authentifiant les diagnostics et en validant les traitements proposés par les confrères pour une prise en charge à 100 % ;
- établir et réviser bi-annuellement une liste exhaustive des mélanges nutritifs, aliments spéciaux et médicaments sans AMM (dont l'enzymothérapie substitutive) délivrés par la pharmacie centrale de l'AP-HP (importateur et responsable du contrôle de qualité) et ouvrant droit à remboursement au titre de l'ALD 17.

Cette organisation va servir de modèle au ministère de la santé pour lancer son programme de centres de référence dans le cadre du premier plan national Maladies rares (2005–2008). En 2004, l'arrivée de nouvelles enzymothérapies substitutives justifie la création du Comité d'évaluation du traitement des maladies lysosomales (CETL) rassemblant le CETG (Gaucher) et d'autres sous-groupes, chacun prenant en charge une maladie lysosomale spécifique (CETFabry, CETMPS Mucopolysaccharidoses, CETPompe etc.) afin de faciliter et d'homogénéiser l'accès au traitement. Ce comité rassemble les divers spécialistes non seulement pédiatres mais aussi médecins d'adultes de plus en plus concernés (tels que internistes, hématologues, rhumatologues, neurologues, néphrologues, etc.) et des laboratoires pharmaceutiques impliqués dans ces affections multisystémiques aux traitements très coûteux. La multiplication et la diversité des centres, l'implication croissante des services adultes, la nécessaire déconcentration des soins demandée par les associations de patients ainsi que les coûts potentiels générés par les traitements (en particulier l'enzymothérapie substitutive) vont conduire à rassembler l'ensemble des centres impliqués dans les MHM quel qu'ils soient dans une structure commune : la filière.

### La filière Maladies héréditaires du métabolisme (G2M)

La filière de santé maladies rares G2M qui regroupe désormais tous les centres de référence impliqués dans les MHM, a été labellisée en février 2014, dans le cadre du deuxième plan national Maladies rares, puis re-labellisée en juillet 2019 dans le cadre du troisième plan national Maladies rares. Son animation est actuellement confiée au Pr Pascale de Lonlay à l'hôpital Necker. Depuis la nouvelle labellisation des Centres de référence maladies rares (CRMR) et des Centres de compétence maladies rares (CCMR) en 2017, la filière G2M regroupe 18 CRMR dont sept sites coordonnateurs et 11 sites constitutifs, et 47 CCMR répartis sur toute la France. La filière intègre aussi un réseau de laboratoires français impliqués



dans le diagnostic et la prise en charge et différentes associations de patients atteints de MHM. Les projets de la filière allant du soin à la recherche, en partenariat avec le réseau européen, sont coordonnés et conduits par une équipe projet. Pour plus d'informations, voir le site filiere-g2m.fr (<https://www.filiere-g2m.fr>).

## CONCLUSION

Le concept des MHM a évolué en un siècle de rares déficits du catabolisme des acides aminés diagnostiqués par l'accumulation de marqueurs biochimiques comme la phénylcétonurie aux maladies affectant le métabolisme des organelles, la synthèse des molécules complexes et le trafic cellulaire. Ces affections actuellement au nombre dépassant 1800 englobent toutes les spécialités médicales. La spécificité des spécialistes métaboliciens véritables « internistes moléculaires » réside dans la connaissance approfondie des voies métaboliques et la compréhension de la physiopathologie des déficits à la base des traitements. La neurologie est massivement impactée mais le métabolisme cérébral demeure largement incompris. Les analyses génétiques deviennent de plus en plus importantes pour le diagnostic mais doivent être complétées par des investigations biochimiques qui ont parfois une plus grande spécificité diagnostique, et fournissent des informations fonctionnelles au niveau du phénotype. Les analyses biochimiques demeurent indispensables à la surveillance du traitement, voire au diagnostic à l'heure de l'exome et du génome (caractérisation fonctionnelle de variants méconnus) [12]. Enfin, contrairement aux espérances initiales, le dépistage néonatal tel que celui de la PCU débouchant sur un traitement préventif n'a pu être élargi qu'à un nombre très limité de MHM.

## Remerciements

Avec la participation de J.-P. Farriaux pour l'histoire du dépistage de la phénylcétonurie, C. Vianey Saban pour l'histoire des techniques diagnostiques biochimiques, P. de Lonlay pour l'histoire de l'organisation de la prise en charge en France.

– J.-P. Farriaux, Pr de pédiatrie génétique médicale au CHU de Lille, Promoteur du Programme national de dépistage néonatal, Président de l'AFDPHE (1995–2005).

– C. Vianey Saban PharmD, PhD, Ancien chef du service maladies héréditaires du métabolisme et dépistage néonatal, Groupement hospitalier Est, Bron, France.

– P. de Lonlay, Pr de pédiatrie, chef du service de Maladies métaboliques, coordinateur du centre de référence et de la filière maladies rares des maladies métaboliques, hôpital Necker–Enfants malades Paris, France.

## Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

- [1] Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. *The metabolic & molecular basis of inherited disease*, 8th edition, New York: Mc Graw Hill; 2001.
- [2] Damasio A. *L'ordre étrange des choses. La vie, les sentiments et la fabrique de la culture*. Paris: Odile Jacob; 2017.
- [3] Woo SL, Lidsky AS, Guttler F, et al. Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature* 1983;306:151–5.
- [4] de Duve C. *Le lysosome a cinquante ans*. *Med Sci* 2005;21:12–5.
- [5] Hers G, Van Hoof F. *Lysosomes and storage disorders*. New York: Academic Press; 1963.
- [6] Mozziconacci P, Boisse J, Lemonnier A, et al. *Les maladies métaboliques des acides aminés avec arriération mentale*. Paris: L'expansion scientifique; 1968.
- [7] Scriver CR, Rosenberg LE. *Amino acid metabolism and its disorders*. *Major Probl Clin Pediatr* 1973;10:1–478.
- [8] Cornblath M, Schwartz R. *Disorders of carbohydrate metabolism in infancy*. *Major Probl Clin Pediatr* 1976;3:1–483.
- [9] Nyhan WL. *Heritable disorders of amino acid metabolism: Patterns of clinical expression and genetic variation*. New York: John Wiley & Sons; 1974.
- [10] Lamy M, Royer P, Frézal J, et al. *Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant*. Paris: Masson; 1968 [1<sup>re</sup> édition en 1959].
- [11] Szchocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum*. Schattauer Friedrichsdorf, Germany: Milupa Metabolics; 1999.
- [12] Morava E, Rahman S, Peters V, et al. Quo vadis: the redefinition of « inborn metabolic diseases ». *J Inherit Metab Dis* 2015;38:1003–6.
- [13] Garcia-Cazorla A, Oyarzabal A, Saudubray JM, et al. Genetic disorders of cellular trafficking. *Trends Genet* 2022;38:724–51.
- [14] Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. *Dialog Clin Neurosci* 2018;20:301–25.
- [15] Tristan-Noguero A, Garcia Cazorla A. Synaptic metabolism: a new approach to inborn errors of neurotransmission. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:1065–75.
- [16] Hollack C, Lachmann R. *Inherited metabolic disease in adults. A clinical guide*. Oxford: Oxford University Press; 2016.
- [17] Saudubray JM, Mochel F, Lamarí F, et al. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:706–27.
- [18] Saudubray JM, Baumgartner MR, Garcia Cazorla A, et al. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*, 7th edition, Berlin: Springer-Verlag; 2022.
- [19] Saudubray JM, Ogier H, Charpentier C, et al. Neonatal management of organic acidurias. Clinical update. *J Inherit Metab Dis* 1984;7(Suppl. 1):2–9.
- [20] Blau N, Duran M, Blaskowics ME. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Oxford: Chapman & Hall; 2003.
- [21] Barbesier J, Boisse J, Charpentier C, et al. Mass screening of phenylketonuria. Results of 500,000 tests. *Presse Med* 1971;79:395–8.
- [22] Farriaux JP. Histoire et organisation du programme français de dépistage néonatal systématique (1967–2020). *Med Sci (Paris)* 2021;37:433–40.